Consenso. ParteII

Guías para evaluación y tratamiento de depresión perimenopausica: recomendaciones

PAULINE M. MAKI, PHD,[1] SUSAN G. KORNSTEIN,MD,[2] HADINE JOFFE, MD, MSC,[3] JOYCE T. BROMBERGER, PHD,[4] ELLEN W. FREEMAN, PHD,[5] GEENA ATHAPPILLY, MD,[6] WILLIAM V. BOBO, MD, MPH,[7] LEAH H. RUBIN, PHD,[8] HRISTINA K. KOLEVA, MD,[9] LEE S. COHEN, MD,[10] CLAUDIO N. SOARES, MD, PHD, MBA,[11]. ON BEHALF OF THE BOARD OF TRUSTEES FOR THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY (NAMS) AND THE WOMEN AND MOOD DISORDERS TASK FORCE OF THE NATIONAL NETWORK OF DEPRESSION CENTERS

Efectos de la terapia hormonal en la depresión

¿Tiene la TH un efecto sobre los trastornos depresivos en mujeres perimenopáusicas?

Al menos cuatro estudios pequeños, incluidos dos ECA, han demostrado la eficacia del estradiol para el manejo de trastornos depresivos (p. ej., TDM, distimia o depresión menor) durante la perimenopausia.[65,121,126,127] Los dos ECA tenían diseños similares y se consideran de alta calidad debido al uso de herramientas estandarizadas para confirmar el diagnóstico de la depresión, la caracterización de la menopausia, la estadificación utilizando niveles de FSH e historial de irregularidad menstrual, y la monitorización del cumplimiento del tratamiento con mediciones de estradiol sérico.[65,126] Efectos antidepresivos fueron bien documentados (reducción en los puntajes de CES-D, HDRS y MADRS), y se observó una mejoría significativa del estado de ánimo en aquellas pacientes que estaban experimentando una nueva aparición o depresión recurrente en presencia o ausencia de SVM concomitante. Por otra parte, los efectos antidepresivos del estradiol persistieron después de un período de lavado de 4 semanas, incluso después de la reaparición de SVM y sudores nocturnos.[126]

No hay ECA de combinación de estrógeno más progestágeno para la depresión en mujeres perimenopáusicas.

¿La terapia hormonal tiene un efecto sobre los trastornos depresivos en mujeres posmenopáusicas?

Varios ECA pequeños han examinado la eficacia de la TH en el estado de ánimo en mujeres posmenopáusicas con trastornos depresivos y han sugerido que la TH no es eficaz en esta población. En un estudio de 8 semanas, tanto con estradiol transdérmico (0,1 mg) como con placebo, los síntomas depresivos mejoraron (puntuaciones HDRS o CES-D puntajes) en mujeres

1 Departments of Psychiatry, Department of Psychology, University of Illinois at Chicago, Chicago IL USA
2 Department of Psychiatry and Institute of Women's Health, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA USA
3 Connors Center for Women's Health and Department of Psychiatry, Brigham and Women's Hospital and Dana Farber Cancer Institute/ Harvard Medical School, Boston, MA, USA
4 Department of Epidemiology, Department of Psychiatry, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA
5 Departments of Obstetrics & Gynecology, Department of Psychiatry, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA
6 Edith Nourse Rogers Memorial Veterans Hospital, Bedford MA; Harvard Medical School, Boston MA USA
7 Department of Psychiatry and Psychology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA
8 Department of Neurology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD USA
9 University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City, IA USA
10 Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA USA
11 Department of Psychiatry, Queen's University School of Medicine, Ontario CA.

posmenopáusicas tardías (n=57; media edad 67 años; 16 años después de FMP) con depresión leve a moderada.[128] En un ensayo de 24 semanas con 129 mujeres posmenopáusicas[129] con menor a mayor episodio depresivo (edad media 55 años) combinación de valerato de estradiol (2 mg/d) más dienogest (2 mg/d) el estado de ánimo mejora significativamente (HDRS) en comparación con placebo. Sin embargo, la tasa de deserción fue inusualmente alta en ambos grupos con TH (33%) y placebo (58%). En una semana un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, de 72 pacientes perimenopáusicas y posmenopáusicas (media de edad 51 años) con depresión de leve a moderada e insomnio significativo y SVM, estradiol transdérmico (0,05 mg/d), zolpidem (10 mg/d) y placebo, cada uno mejoró los síntomas depresivos (puntuaciones MADRS) y no hubo diferencias significativas entre grupos activos de tratamiento y placebo. Una mejora general en el estado de ánimo se correlacionó significativamente con un aumento en el estradiol sérico.

Con el tiempo hubo una mejoría (solo mujeres perimenopáusicas) en la calidad de sueño percibida (mujeres peri- y posmenopáusicas), pero no a VMS o cambios en las medidas objetivas de sueño.[66] No hay datos suficientes sobre estrógeno más progestágeno para la depresión en mujeres posmenopáusicas para guiar la elección del tratamiento.

Nueva evidencia indica que ciertas mujeres son particularmente vulnerables al estado de ánimo deprimido después de la retirada de estrógenos.

A mujeres posmenopáusicas asintomáticas (n=56) con historia de depresión perimenopáusica se administró por vía transdérmica estradiol (100 mg/d) en una etiqueta abierta durante tres semanas; luego fueron aleatorizadas para recibir ya sea estradiol transdérmico o placebo durante 3 semanas adicionales en acción doble ciego.[130] Aunque estuvieron libres de síntomas depresivos durante la fase abierta de estradiol, las mujeres que fueron cruzadas del estradiol al placebo, es decir, que experimentaron abstinencia de estrógeno informaron que tuvieron un aumento en los síntomas depresivos (CES-D y HDRS), mientras que aquellas que permanecieron en terapia con estradiol continuaron siendo asintomáticas. La severidad de los sofocos y los niveles plasmáticos de estradiol fueron similares entre tratamientos y fases de placebo.

¿La TH previene los síntomas depresivos durante la transición menopáusica?

Hasta la fecha solo un ensayo aleatorio ha investigado la eficacia de la TH en la prevención de la aparición de depresión significativa; síntomas en perimenopáusicas eutímicas y mujeres posmenopáusicas precoces.[131] Un total de 172 perimenopáusicas eutímicas o mujeres posmenopáusicas tempranas fueron al azar a ensayos aleatorios de terapia hormonal para mujeres peri y posmenopáusicas deprimidas; fueron asignadas para recibir estradiol transdérmico (0,1 mg / d) más progesterona micronizada oral intermitente (200 mg/d para 12 días cada 3 meses) o parches de placebo más pastillas. Después de 12 meses, las mujeres que recibieron TH activa tuvieron significativamente menos probabilidad de desarrollar puntuaciones elevadas de depresión en comparación con las mujeres que recibieron placebo (32,3% vs. 17,3%). Estos efectos fueron modificados por eventos estresantes de la vida, con mayores beneficios para mujeres con eventos estresantes de la vida en los seis meses precedentes, y una sugerencia de que las mujeres en la etapa de perimenopausia temprana pueden tener más beneficios que las mujeres en otras etapas de la menopausia. Inesperadamente, SVM y la historia de MDD (33% de la muestra) no modificaron el efecto de la TH en la prevención de síntomas depresivos.

Anticonceptivos hormonales en mujeres perimenopáusicas

Para las mujeres perimenopáusicas, los anticonceptivos hormonales proporcionan beneficios tanto anticonceptivos como no anticonceptivos, incluyendo la restauración de la menstruación regular, la disminución de la dismenorrea, la reducción del sangrado menstrual abundante y el tratamiento de los SVM.[132]

Aunque estos beneficios tienen el potencial de mejorar el estado de ánimo, no hay ensayos

aleatorios publicados o ensayos de etiqueta abierta de anticonceptivos hormonales en mujeres con depresión clínica.

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó un régimen 24/4 de drospirenona (3 mg) y etinilestradiol (0,02 mg) píldora para el tratamiento del trastorno disfórico premenstrual (PMDD).[133,134] Una píldora combinada que también incluye levomefolato también está aprobada por la FDA para el tratamiento de PMDD. Ninguna formulación, sin embargo, ha sido estudiada en mujeres con depresión. En general, para mujeres en la perimenopausia, son usadas píldoras anticonceptivas orales continuas (OCP) o OCP cíclicas con un parche de estradiol de baja dosis durante la semana del placebo. Durante los días sin píldoras, las mujeres perimenopáusicas pueden experimentar el empeoramiento de los síntomas menopáusicos;[135] aunque no se ha estudiado en depresión, una opción alternativa que se utiliza en la perimenopausia es estrógeno transdérmico más un sistema intrauterino de levonorgestrel, el cual proporciona protección endometrial y anticoncepción, y disminuye los SVM en mujeres perimenopáusicas.[136,137]

Efecto de otras terapias sobre depresión y síntomas depresivos

En las mujeres de edad mediana, ¿qué terapias no farmacológicas tienen al menos evidencia preliminar para la menopausia relacionada con trastornos depresivos?

Terapia cognitivo-conductual, TCC (CBT por sus siglas en inglés) es un tiempo limitado de psicoterapia para ayudar a las pacientes a evaluar y modificar la depresión y los pensamientos automáticos distorsionados sobre sí mismas y sobre sus situaciones actuales y futuras. Estas técnicas cognitivas se combinan con intervenciones conductuales para combatir la desvinculación pasiva de las actividades cotidianas.

Se ha demostrado que la TCC es eficaz para reducir los síntomas de la depresión, prevenir las recaídas depresivas en la población general y tratar los síntomas depresivos en entornos de atención primaria.[138] Las guías de práctica han recomendado preferentemente la terapia de antidepresivos sobre la psicoterapia para casos graves de depresión en poblaciones de adultos en general; sin embargo, la evidencia reciente sugiere que la gravedad inicial de la depresión puede no representar una diferencia moderada en la eficacia antidepresiva entre la TCC y la farmacoterapia antidepresiva para adultos con depresión.[139] La combinación de la TCC y la farmacoterapia antidepresiva puede ser más efectiva para reducir los síntomas depresivos, mejorar las tasas de recuperación y aumentar el cumplimiento del tratamiento con la medicación sola.[140] La TCC también parece ser tan eficaz como el tratamiento antidepresivo continuo para prevenir recaídas.[141] Dos ensayos clínicos proporcionan evidencia inicial de que CBT mejora la depresión relacionada con la menopausia. En el primer estudio, 44 ??mujeres ambulatorias (edad media de 49 años, 52% perimenopáusicas, 48% premenopáusicas) que no tomaban TH fueron asignadas al azar para recibir una TCC grupal dos veces por semana (16 sesiones) o una condición de control indefinida.[142] El grupo CBT, pero no la condición de control, llevó a una mejora significativa en los síntomas depresivos (BDI) desde el inicio. Los resultados similares fueron evidentes en los análisis de mujeres perimenopáusicas solamente. En un segundo estudio, se administró TCC individual (16 sesiones) a 353 mujeres (edad promedio de 42 años) que no tomaban o habían sido retiradas de la medicación psicotrópica.[143] La clasificación de la etapa menopáusica se definió de acuerdo con los criterios validados con 169 clasificadas como premenopáusicas, 76 como perimenopáusicas según el rango de edad (42-51,5 años) y al menos un período menstrual informado dentro del año anterior al inicio del período de prueba, y las 108 participantes restantes como postmenopáusicas. En general, 93 participantes (55%) mostraron una respuesta positiva al tratamiento definida como una mejora del 50% o más en los síntomas depresivos (HDRS) desde el inicio, y las tasas no difirieron según el estado de la menopausia. Veinte (26%) perimenopáusicas y 30 (28%) participantes posmenopáusicas lograron una remisión sintomática depresiva, definida como una puntuación total de HDRS de 6 o menos en la salida del estudio. Existe una evidencia preliminar de que los elementos centrales de la

TCC han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la depresión. En la población general también puede aplicarse a pacientes con depresión relacionada con la transición de la menopausia. Sin embargo, la falta de condiciones de control adecuadas y de criterios estandarizados para definir la etapa menopáusica limita la calidad de los datos. Se han realizado estudios aleatorizados y amplios de TCC específicamente diseñados para mujeres con depresión relacionada con la transición de la menopausia. Sin embargo, dada la sólida base de evidencia que respalda la TCC individual o grupal para la depresión en la población general, el riesgo relativamente bajo de daños y la evidencia preliminar que respalda estas intervenciones en mujeres posmenopáusicas y perimenopáusicas, este tipo de terapia es una opción razonable para el tratamiento de la depresión relacionada con la transición de la menopausia.

¿Qué terapias son efectivas para la depresión en general, pero no se han estudiado en la menopausia?

Se recomiendan varias terapias para la depresión en general.

Pero no se han estudiado en la menopausia. Estas incluyen las psicoterapias y la terapia interpersonal y la terapia cognitiva basada en atención plena (MBCT). Las terapias recomendadas para la depresión resistente al tratamiento que no han sido estudiadas específicamente para la depresión relacionada con la menopausia incluyen terapia electroconvulsiva (ECT), transcraneal, estimulación magnética (TMS) y estimulación del nervio vago.

Igualmente, la terapia de luz para pacientes con afectividad estacional no ha sido estudiada específicamente para las mujeres en la transición de la menopausia. Un metaanálisis de Cochrane de ensayos clínicos de ejercicio para el tratamiento del TDM en adultos mayores de 18 años encontró que el ejercicio reduce los síntomas de depresión; pero en estudios de alta calidad, el ejercicio confiere solo pequeños beneficios.[144] Un metaanálisis de ensayos clínicos de ejercicio para síntomas depresivos en mujeres de mediana edad y mayores sin MDD encontró que el ejercicio mejoró los síntomas depresivos.

Resumen y directrices

Sobre la base de los datos, el panel de expertos realiza las siguientes recomendaciones para la evaluación y tratamiento de la depresión durante la transición a la menopausia:

Epidemiología

- La perimenopausia es una ventana de vulnerabilidad para el desarrollo de los síntomas depresivos y episodios mayores depresivos.
- El riesgo de síntomas depresivos es elevado durante la perimenopausia incluso en mujeres sin antecedentes de desorden depresivo mayor.
- La mayoría de las mujeres de mediana edad que experimentan un MDE durante la perimenopausia ha experimentado un episodio previo de depresión; por lo tanto, el episodio representa la recurrencia de su enfermedad. El primer inicio de MDD durante este tiempo es menos[145,146,147] común.
- Los datos se mezclan acerca de si las mujeres que se someten a cirugía durante la menopausia están en mayor o menor riesgo de desarrollo de depresión en comparación con las mujeres que hacen la transición a través de la menopausia naturalmente. Sin embargo, a gran escala los estudios recientes muestran un riesgo elevado de depresión en las mujeres después de la histerectomía con y sin ooforectomía.

  Las mujeres con insuficiencia ovárica primaria también muestran elevadas tasas de depresión.
- Los factores de riesgo para síntomas depresivos durante la perimenopausia incluyen MDD anterior, factores sociodemográficos (por ejemplo, menor edad, raza negra, dificultades financieras), factores psicosociales (eventos adversos de la vida, bajo apoyo social), síntomas de menopausia, (SVM, trastornos del sueño), síntomas de ansiedad, y trastornos del estado de ánimo relacionados con la reproducción (p. ej., posparto y/o síntomas depresivos premenstruales).

- Los factores de riesgo para el TDM durante la perimenopausia incluyen factores de salud mental (MDD anterior, uso actual de antidepresivos, ansiedad, rasgos de ansiedad y síntomas depresivos premenstruales), factores sociodemográficos (raza negra, alto IMC, edad más joven), factores psicosociales (eventos molestos, aislamiento social), y síntomas de la menopausia (especialmente alteración del sueño).

Presentación clínica

- La depresión durante la madurez se presenta con síntomas depresivos clásicos, comúnmente en combinación con síntomas de menopausia específicos (es decir, SVM, trastornos del sueño) y retos psicosociales.
- Varios síntomas comunes de la perimenopausia (calores, sudores nocturnos, trastornos del sueño y sexuales, cambios de peso/energía, cambios cognitivos) se complican, coexisten y se superponen con respecto a la presentación de la depresión durante esta etapa.
- Los síntomas vasomotores se asocian con síntomas depresivos pero no MDE, excepto en mujeres con inicio en etapa temprana de la vida de un episodio depresivo durante la perimenopausia.[155]
- Los factores estresantes de la vida que son comunes para las mujeres en la mediana edad (por ejemplo, cuidado de niños y padres, carrera y relación de pareja, turnos, envejecimiento, cambios corporales) y enfermedades personales/familiares pueden afectar negativamente al estado de ánimo; pero el «nido vacío» y la «puerta giratoria» tienen poco efecto perdurable.[148,149]

Evaluación y diagnóstico

- La evaluación incluye la identificación de la etapa de la menopausia, evaluación de la menopausia coexistente y superpuesta con síntomas psiquiátricos, consideración de factores de riesgo psicosocial, apreciación del diagnóstico diferencial, y uso de escalas para ayudar a desenredar los síntomas y diagnósticos distintivos.
- En mujeres con MDE pasadas (no necesariamente relacionadas con hormonas) y mujeres con síntomas depresivos severos y/o suicidas, la ideación siempre debe ser evaluada para un trastorno de estado de ánimo.
- El diagnóstico diferencial de la depresión durante la perimenopausia incluye MDD, depresión subsindrómica, trastorno de adaptación, sufrimiento psicológico, duelo, episodios depresivos asociados con trastorno bipolar, y causas médicas generales de la depresión.
- No existe una escala de trastorno de humor específico para la menopausia; sin embargo, varias medidas generales de detección validadas (por ejemplo, PHQ-9) se pueden utilizar para la determinación categórica del estado de ánimo y el diagnóstico del desorden. El síntoma validado de la menopausia y escalas de calidad de vida relacionadas con la salud (por ejemplo, SRA, MENQOL, Escala climática de Greene, Escala de calidad de vida cotidiana) incluyen elementos del estado de ánimo y pueden ser útiles para aclarar la contribución de los síntomas relacionados con la menopausia.[150,151]

Tratamiento del MDD con antidepresivos y psicoterapia

- Opciones terapéuticas probadas para la depresión (es decir, antidepresivos, TCC y otras psicoterapias) deben permanecer como tratamientos antidepresivos de primera línea para MDE durante la perimenopausia.
- Datos existentes sobre varios antidepresivos SSRI y SNRI (incluyendo citalopram, desvenlafaxina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, sertralina y venlafaxina) sugieren buena eficacia y tolerabilidad a las dosis habituales. En mujeres con un historial de TDM, una respuesta previa adecuada a un antidepresivo particular debe guiar la selección del tratamiento cuando MDD se repite durante la madurez. Solo la desvenlafaxina ha sido estudiada y se ha demostrado su eficacia en general en ensayos aleatorios controlados con

placebo bien definidos en mujeres deprimidas posmenopáusicas.

- La selección de antidepresivos durante la perimenopausia debe considerar los ensayos antidepresivos previos de la mujer y sus respuestas y datos disponibles sobre eficacia y tolerabilidad.

  Esta población específica, el manejo de retos, y efectos adversos (p. ej., disfunción sexual, cambios de peso) y seguridad (p. ej., interacciones medicamentosas), da la probabilidad del uso concomitante de otros medicamentos durante esta etapa de la vida.[152]

- Además de su eficacia en el tratamiento del TDM, muchos antidepresivos (SSRI y SNRI) también mejoran las quejas de la menopausia (por ejemplo, VMS y dolor).
- Los clínicos también deben considerar el tratamiento del sueño coexistente, disturbios y sudores nocturnos como parte del tratamiento para la depresión relacionada con la menopausia.

Terapia de estrógeno

- Hay alguna evidencia de que la TE tiene efectos antidepresivos de magnitud similar a los observados con los agentes antidepresivos clásicos cuando se administran a las mujeres perimenopáusicas con o sin SVM concomitante .
- La terapia con estrógenos es ineficaz como tratamiento para los trastornos depresivos en mujeres posmenopáusicas. Tal evidencia sugiere una posible ventana de oportunidad para el uso efectivo de la TE para el manejo de los trastornos depresivos.

Durante la perimenopausia:

- Hay alguna evidencia de que la TE mejora el estado de ánimo y mejora el bienestar en la mujer perimenopáusica no deprimida.
- Los anticonceptivos hormonales, particularmente cuando se usan continuamente, han demostrado algunos beneficios para la regulación del estado de ánimo, y puede mejorar los síntomas depresivos en las mujeres.[153,154]

Se acerca la menopausia

- Estradiol transdérmico con progesterona micronizada intermitente puede prevenir la aparición de síntomas depresivos en mujeres perimenopáusicas eutímicas, pero la evidencia no es suficiente para recomendar terapias basadas en estrógenos.

  Para prevenir la depresión en pacientes peri o posmenopáusicas asintomáticas las mujeres y los riesgos y beneficios deben ser sopesados.

- Las terapias basadas en estrógenos pueden aumentar la respuesta clínica a antidepresivos en mujeres de mediana edad y mayores, pero su uso debe considerarse con precaución; es decir, preferiblemente cuando también sean indicadas para otras condiciones concurrentes tales como SVM.
- La mayoría de los estudios sobre la TH para el tratamiento de la depresión que se han examinado muestra los efectos del estrógeno sin oposición. Los datos de TH (estrógeno más progestágeno) combinados o para diferentes progestágenos son escasos y no concluyentes.
- El estrógeno no está aprobado por la FDA para tratar los trastornos del estado de ánimo.

Terapias alternativas

- La evidencia disponible es insuficiente para recomendar cualquier enfoque botánico o complementario/alternativo para tratamiento de la depresión relacionada con la perimenopausia.
- Es razonable recomendar el ejercicio en mujeres peri y posmenopáusicas con depresión, particularmente cuando aquel es usado en combinación con psicoterapias recomendadas y farmacoterapias.

Referencias

126. Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a doubleblind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58: 529-34.

127. Cohen LS, Soares CN, Poitras JR, Prouty J, Alexander AB, Shifren JL. Short-term use of estradiol for depression in perimenopausal and postmenopausal women: a preliminary report. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1519-22.

128. Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T, Katz I, Tweedy K, Battistini M. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry* 2004;55:406-12.

129. Rudolph I, Palombo-Kinne E, Kirsch B, Mellinger U, Breitbarth H, Graser T. Influence of a continuous combined HRT (2 mg estradiol valerate and 2mg dienogest) on postmenopausal depression. *Climacteric* 2004;7:301-11.

130. Schmidt PJ, Ben Dor R, Martinez PE, et al. Effects of Estradiol Withdrawal on Mood in Women With Past Perimenopausal Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2015;72:714-26.

131. Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, Xia K, Schmidt PJ, Girdler SS. Efficacy of Transdermal Estradiol and Micronized Progesterone in the Prevention of Depressive Symptoms in the Menopause Transition: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2018;75:149-57.

132. Allen RH, Cwiak CA. Contraception for midlife women. *Menopause* 2016;23:111-13.

133. Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, Foegh M, Sampson-Landers C, Rapkin A. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2005; 106:492-501.

134. Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005;72:414-21.

135. Santoro N. Perimenopause: From Research to Practice. *J Womens Health (Larchmt)* 2016;25:332-39.

136. Santoro N, Teal S, Gavito C, Cano S, Chosich J, Sheeder J. Use of a levonorgestrel-containing intrauterine system with supplemental estrogen improves symptoms in perimenopausal women: a pilot study. *Menopause* 2015;22:1301-07.

137. Lynch D, Laws KR, McKenna PJ. Cognitive behavioural therapy for major psychiatric disorder: does it really work? A meta-analytical review of well-controlled trials. *Psychol Med* 2010;40:9-24.

138. Twomey C, O'Reilly G, Byrne M. Effectiveness of cognitive behavioural therapy for anxiety and depression in primary care: a metaanalysis. *Fam Pract* 2015;32:3-15.

139. Weitz ES, Hollon SD, Twisk J, et al. Baseline Depression Severity as Moderator of Depression Outcomes Between Cognitive Behavioral Therapy vs Pharmacotherapy: An Individual Patient Data Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1102-09.

140. Hollon SD, DeRubeis RJ, Fawcett J, et al. Effect of Cognitive Therapy With Antidepressant Medications vs Antidepressants Alone on the Rate of Recovery in Major Depressive Disorder A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2014;71:1157-64.

141. Hollon SD, DeRubeis RJ, Shelton RC, et al. Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:417-22.

142. Khoshbooii R, Hassan SAB, Hamzah MSGB, Binti Baba M. Effectiveness of Group Cognitive Behavioral Therapy on Depression among Iranian Women around Menopause. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences* 2011;5:991-5.

143. Brandon AR, Minhajuddin A, Thase ME, Jarrett RB. Impact of reproductive status and age on response of depressed women to cognitive therapy. *J Womens Health* (Larchmt) 2013;22:58-66.

144. Cooney GM, Dwan K, Greig CA, et al. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD004366.

145. Perez-Lopez FR, Martinez-Dominguez SJ, Lajusticia H, Chedraui P, Health Outcomes Systematic Analyses P. Effects of programmed exercise on depressive symptoms in midlife and older women: A metaanalysis of randomized controlled trials. *Maturitas* 2017;106:38-47.

146. Chim H, Tan BH, Ang CC, Chew EM, Chong YS, Saw SM. The prevalence of menopausal symptoms in a community in Singapore. *Maturitas* 2002;41:275-82.

147. Juang KD, Wang SJ, Lu SR, Lee SJ, Fuh JL. Hot flashes are associated with psychological symptoms of anxiety and depression in peri-

and post- but not premenopausal women. *Maturitas* 2005;52:119-26.

148. Gallicchio L, Schilling C, Miller SR, Zacur H, Flaws JA. Correlates of depressive symptoms among women undergoing the menopausal transition. *J Psychosom Res* 2007;63:263-8.

149. Tangen T, Mykletun A. Depression and anxiety through the climacteric period: an epidemiological study (HUNT-II). *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2008;29:125-31.

150. Zainal NZ. Depressive symptoms in middle-aged women in peninsular Malaysia. *Asia Pac J Public Health* 2008;20:360-9.

151. Yen JY, Yang MS, Wang MH, Lai CY, Fang MS. The associations between menopausal syndrome and depression during pre-, peri-, and postmenopausal period among Taiwanese female aborigines. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009;63:678-84.

152. Avis NE, Brambilla D, McKinlay SM, Vass K. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts Women's Health Study. *Ann Epidemiol* 1994;4:214-20.

153. Maartens LW, Knottnerus JA, Pop VJ. Menopausal transition and increased depressive symptomatology: a community based prospective study. *Maturitas* 2002;42:195-200.

154. Freeman EW, Sammel MD, Rinaudo PJ, Sheng L. Premenstrual síndrome as a predictor of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2004;103:960-66.

155. Kravitz HM, Schott LL, Joffe H, Cyranowski JM, Bromberger JT. Do anxiety symptoms predict major depressive disorder in midlife women? The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) Mental Health Study (MHS). *Psychol Med* 2014;44:2593-602.